

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität
München

Direktor: Professor Dr. K. Peter

**DER EINFLUSS VON VERSCHIEDENEN DOSEN PENTAZOCIN
AUF DIE HÄMODYNAMIK IM GROSSEN UND KLEINEN
KREISLAUF BEI FRISCHOPERIERTEN PATIENTEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

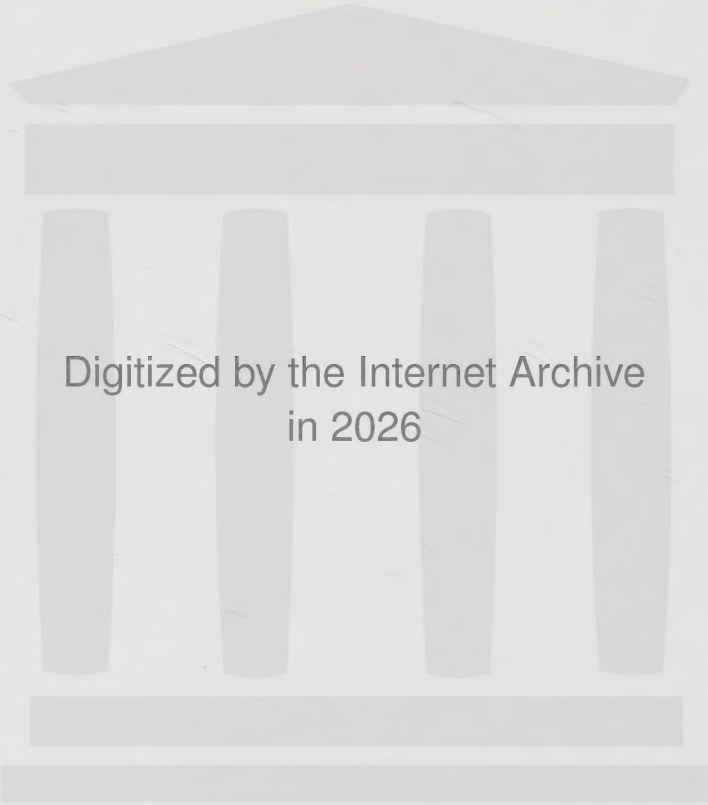
vorgelegt von

Klaus Flad

aus

München

Jahr
1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0047

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität
München

Direktor: Professor Dr. K. Peter

Der Einfluß von verschiedenen Dosen Pentazocin auf die
Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf bei frisch-
operierten Patienten.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
K l a u s F l a d

aus

M ü n c h e n

Jahr

1 9 7 9

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Privat Dozent K. van Ackern

Mitberichterstatter: Professor Dr. Peter

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.6.1979



E i n l e i t u n g

Pentazocin⁺ ist eine der zahlreichen Verbindungen, welche bei den Bemühungen, ein Schmerzmittel zu entwickeln, das nicht zu Abhängigkeit oder Sucht führt, synthetisiert wurde. Es ist ein Benzomorphanderivat und hat sowohl morphinantagonistische als auch - agonistische Eigenschaften. Als Antagonist ist es zu schwach um mit Nalorphine oder Naloxone verglichen zu werden. Es erscheint nicht angemessen, Pentazocin in eine Gruppe mit Morphin oder anderen Opioiden einzuordnen, da es eine geringere analgetische Potenz besitzt. Die Neigung zur Entstehung von Sucht oder Abhängigkeit ist im Vergleich zu Morphin oder anderen Opioiden sehr gering. Dies wurde auch von der WHO bestätigt. In Deutschland unterliegt Pentazocin nicht dem Gesetz zur Verordnung von Betäubungsmitteln. Diesen Eigenschaften, der guten analgetischen Wirkung, der geringen Suchtgefährdung und der einfachen Verschreibungsweise ist es zuzuschreiben, daß Pentazocin seit seiner Einführung 1964 in vielen Bereichen der Medizin eine breite Anwendung gefunden hat.

In seiner enteralen Applikationsform dient es vorwiegend der Therapie schwerer chronischer Schmerzen, wie zum Beispiel bei metastasierenden Carcinomen und Phantom-schmerzen. Parenteral wird es vor allem angewandt bei akuten Schmerzen: in der Inneren Medizin - da bevorzugt in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes, weshalb zahlreiche klinische Untersuchungen über Pentazocin aus diesem Gebiet stammen-, in der Chirurgie, der Urologie, der Geburtshilfe, der Intensivmedizin und in der Anaesthesie. Dort wurde es auch schon zur Prämedikation empfohlen (19), konnte sich aber hierzu wegen seiner morphinantagonistischen Eigenschaften nicht durchsetzen. Auf Grund dieser Eigenschaften wird ein nachfolgend gegebenes stärkeres Analgetikum (z. B. Fentanyl) in seiner Wirkung abgeschwächt. Die Einsatzmöglichkeit von Pentazocin in der Anaesthesie

⁺Fortral^R, Fa. Winthrop, Neu-Isenburg

selbst ist verhältnismäßig gering. So wurde es in den letzten Jahren zu speziellen Formen der Narkose, zum Teil unter erhaltener Spontanatmung empfohlen (17, 31, 34). Diese Narkoseformen wurden aber auf Grund ausgeprägter Nebenwirkungen zum Gegenstand heftiger Auseinandersetzungen (15, 41).

Die Domäne für Pentazocin in der operativen Medizin stellt die postoperative Schmerzbekämpfung dar (8, 9). PAYMASTER (29) stellte in einer Doppelblindstudie 1977 fest, daß bei Gabe von verschiedenen Analgetika in äquipotenter Dosis die Nebenwirkungsrate des Pentazocin deutlich am geringsten ist.

Heilung und Linderung von Schmerzen ist eine der ursprünglichsten ärztlichen Aufgaben. Schmerzbekämpfung ist bei postoperativ auftretenden Wundschmerzen jedoch nicht nur aus humanitären Gründen indiziert. Nach großen und schmerzhaften Eingriffen kann die Schmerzbekämpfung neben anderen Maßnahmen ein wichtiger Beitrag zur Wundheilung sein. Nach Thorakotomien und Oberbauchoperationen besteht nicht selten eine schmerzbedingte Atemhemmung, die sich durch mäßige Dosen eines Analgetikums beheben läßt. Dabei besteht die Kunst darin, diejenige Dosis zu finden, die den Schmerz lindert, die Durchatmung gestattet oder zumindest erleichtert und noch keine merkliche Atemlähmung oder sonstige nachteilige Nebenwirkung verursacht. Erwünschte Nebenwirkungen wie Sedierung, in manchen Fällen auch eine gewisse Euphorie wird man des öfteren in Kauf nehmen.

Es ist bekannt, daß anhaltende Schmerz- und Streßzustände beim Versuchstier zu schocklungenähnlichen Bildern führen können (23). Bei starken Schmerzzuständen werden nicht selten Hochdruckkrisen mit den bekannten Folgen, wie zum Beispiel Apoplexie, Herzversagen und Nierenschädigung ausgelöst.

Abgesehen von Verfahren der Regionalanaesthesie, wie zum Beispiel Nachinjektionen durch einen liegenden Periduralkatheter, sind Verordnungen von potenten Analgetika in der postoperativen Phase mit größeren Problemen verknüpft:

1. durch ihren atemdepressorischen Effekt. Das kann dadurch noch verstärkt werden, daß häufig die Patienten als Folge der vorausgegangenen Narkose noch somnolent sind.
2. durch ihre negativen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System.

STODDART (37) beschreibt 1978 für eine postoperative Hypoventilation unter anderem folgende Gründe: Thorax- und Bauchchirurgie mit eingeschränkter Zwerchfellbeweglichkeit. Anaesthetika, Analgetika und Schmerzen. Er zeigt, daß postoperative Atmungsprobleme häufig das Resultat von einfachen mechanischen oder pharmakologischen Ursachen sind.

An ein ideales Analgetikum werden folgende Forderungen gestellt:

1. gute Analgesie,
2. geringe Gewöhnungssucht,
3. keine Atemdepression,
4. keine negative Beeinflussung des kardiocirkulatorischen Systems.

Der atemdepressorische Effekt von Pentazocin ist allgemein bekannt. Er wird aber in der postoperativen Schmerzbekämpfung oft vernachlässigt. Es bestehen jedoch zwischen atemdepressorischem Effekt und Kreislauf enge Beziehungen (7,10,13, 14,43).

Es ist bekannt, daß durch große Eingriffe Herz und Kreislauf, bei kardial vorgeschädigten Patienten sogar bis an die

Grenze ihrer Leistungsfähigkeit, belastet werden können. Für das Pentazocin wurden in der Literatur erhebliche kardiozirkulatorische Nebenwirkungen beschrieben. Die meisten Untersuchungen hierüber wurden an kardiologisch behandelten Patientenkollektiven durchgeführt, vor allem bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (18,20,21,28,33,39). Teilweise wurden gesteigerte Drucke im kleinen Kreislauf beobachtet (1,16,18,21,24,36,39,44), die bei den meisten Untersuchungen mit erhöhten peripheren Drucken einhergingen. Dabei wurde besonders der Anstieg des Druckes in der Arteria pulmonalis bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und deshalb ohnehin erhöhten Drucken im kleinen Kreislauf häufig als bedenklich angesehen. Als Ursache der Druckerhöhung im kleinen Kreislauf wurde sowohl eine Steigerung des Lungengefäßwiderstandes als auch ein Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes diskutiert (1,39). Die pathophysiologischen Mechanismen wurden auf der einen Seite durch den von-Euler-Liljestrand-Reflex erklärt (11). Das heißt, ein Anstieg des Pulmonalarteriendruckes bei Atemdepression durch ansteigende arterielle Kohlendioxidpartialdrucke und abfallende arterielle Sauerstoffpartialdrucke (24,28,39). Ebenso wurde ein direkter negativ inotroper Effekt von Pentazocin auf das Myokard beschrieben (16,18,21,36,37,38). Von anderen Autoren hingegen wurde eine positive inotrope Beeinflussung des Myokards durch Pentazocin angegeben (2,25,33).

Da die Wirkung des Pentazocin bisher durch die verschiedenen Untersuchungen derart widersprüchlich beschrieben wurde, sollten in der vorliegenden Untersuchung durch hämodynamische Messungen und Bestimmungen der Blutgase der Einfluß von Pentazocin auf Kreislauf und Atmung bei frisch operierten Patienten näher untersucht werden. Dabei interessierten besonders folgende Fragen:

1. Gibt es eine isolierte direkte Wirkung des Pentazocin auf die pulmonalen Gefäße oder wirkt es auch gleich-

zeitig auf das andere Gefäßbett? Spielt die pulmonale Vasokonstriktion nach dem von Euler-Liljestrand-Reflex auf Grund der durch die Atemdepression hervorgerufenen Minderbelüftung der Lunge die entscheidende Rolle für den Anstieg der Pulmonalarteriendrucke?

2. Sind die hämodynamischen Auswirkungen bei verschiedenen Dosen Pentazocin qualitativ oder quantitativ unterschiedlich?
3. Eignet sich Pentazocin zur postoperativen Schmerzbehandlung und was ist dabei zu berücksichtigen?

P a t i e n t e n g u t u n d M e t h o d i k

Die Untersuchung wurde an 28 Patienten durchgeführt, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mußten. Das durchschnittliche Alter lag bei 49 ± 6 Jahren, das durchschnittliche Körpergewicht bei $64,6 \pm 11,2$ kg. Bei 17 Patienten wurde eine aortokoronare Bypassoperation, bei 11 Patienten ein Aortenklappenersatz durchgeführt. Durch Voruntersuchungen war gesichert, daß bei diesen Patienten kein Mitralvitium vorlag und daß präoperativ keine pulmonale Hypertonie bestand. Als Zeichen für eine pulmonale Hypertonie wurden ein röntgenologisch sichtbare Lungenfibrose und bzw. oder ein pulmonaler Gefäßwiderstand von mehr als $350 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ angesehen. Errechnet wurde der pulmonale Gefäßwiderstand aus den Daten, die anlässlich der kardiologischen präoperativ durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen gewonnen wurden.

Sämtliche Untersuchungen wurden am ersten oder zweiten postoperativen Tag durchgeführt.

Die 28 untersuchten Patienten wurden in folgende drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I und Gruppe II mit je 9 Patienten, die zur Zeit der Untersuchung über einen Servoventilator oder einen Veriflow-Respirator mit 100% Sauerstoff beatmet wurden und Gruppe III mit 10 Patienten, die spontan Raumluft atmeten. Gruppe I und III erhielten während der Untersuchung 0,5 mg Pentazocin pro kg Körpergewicht (KG), die Gruppe II 1 mg/kg KG injiziert.

	Anzahl der Patienten	Menge Pentazocin	Atmung
Gruppe I	9	0,5 mg/kg KG	kontrolliert 100% O ₂
Gruppe II	9	1 mg/kg KG	"
Gruppe III	10	0,5 mg/kg KG	spontanatmend Raumluft

Tab. 1 Übersicht über die Patientengruppen

Allen Patienten wurde am Operationstag nach Narkoseeinleitung durch eine Vena jugularis interna ein vierlumiger 7-F-Swan-Ganz-Flow-Directed-Thermodilutionskatheter in eine Pulmonalarterie vorgeschoben. Die korrekte Lage des Katheters wurde an den gleichzeitig kontinuierlich mitregistrierten Druckkurven kontrolliert. Ein zentralvenöser Venenkatheter lag im rechten Vorhof. Die Lage dieser beiden Katheter wurde auch röntgenologisch kontrolliert. Über den Swan-Ganz-Katheter wurde die kontinuierliche Messung des Pulmonalarteriendruckes, sowie die intermittierenden Messungen des pulmonalkapillären Verschlussdruckes, und nach der Thermodilutionsmethode die Messungen des Herzzeitvolumens durchgeführt. Letztere wurden stets als Mittelwerte aus mindestens drei schnell

aufeinanderfolgenden Messungen berechnet. Über den Katheter im rechten Vorhof wurde der rechte Vorhofdruck gemessen. Zur Messung der arteriellen Drucke wurde eine Arteria radialis kanüliert. Alle Drucke wurden blutig mit einem Statham P 23 db-Element gemessen und über einen Mehrkanalschreiber kontinuierlich registriert. Das Elektrokardiogramm wurde fortlaufend aufgezeichnet und die Herzfrequenz ausgezählt. Die Körpertemperatur wurde über eine rektale Temperatursonde ständig gemessen und angezeigt. Die arteriellen Blutgase, die Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke wurden im arteriellen Blut mit einem Technikon-Blutgas-Analyzer bestimmt und auf das vor der Untersuchung bestimmte Hb und auf die jeweilige Körpertemperatur korrigiert.

Hier soll betont werden, daß das Monitoring zur genauen intensivmedizinischen postoperativen Überwachung der frisch-operierten Patienten routinemäßig bei diesen Herzoperationen notwendig war (4,30,32). Es wurde kein die bei uns üblichen Routinemaßnahmen überschreitendes Monitoring in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt. Auch wurde nach Möglichkeit der Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungen so gewählt, daß die Patienten auch ohne diese Untersuchung zu diesem Zeitpunkt die Gabe eines Analgetikums bzw. eines Sedativums benötigt hätten.

Aus den einzelnen Meßergebnissen wurden folgende Parameter errechnet:

Cardiac Index, CI = $CO/Körperoberfläche$

Schlagvolumenindex, SVI = CI/HR

Peripherer Gesamtwiderstand, TPR = $(PAP-PCWP)/CO \cdot 80$

Pulmonaler Gesamtwiderstand, PVR = $(MAP-RAP)/CO \cdot 80$

Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex,

$$RVSWI = (PAP-RAP) \cdot SVI \cdot 0,0136$$

Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex,

$$\text{LVSWI} = (\text{MAP-PCWP}) \cdot \text{SVI} \cdot 0,0136$$

Tension-Time-Index, $\text{TTI} = \text{HR} \cdot \text{SAP}$ (modifiziert nach
Bretschneider)

Nach den vorbereitenden Maßnahmen (Prüfen aller Katheter auf freie Durchgängigkeit, Kontrollen und Eichung der Meßgeräte etc.) wurde eine Stabilisierungsphase abgewartet. Die Patienten wiesen kein Volumendefizit auf und erhielten keine volumenwirksamen Infusionen. Außer der Pentazocininjektion wurden während des Meßzeitraumes keine anderen Medikamente appliziert.

Nachdem die Kontrollwerte (K) erhoben waren, erhielten die Patienten entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den einzelnen Gruppen die jeweilige individuelle Pentazocindosis, die mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml verdünnt war, während einer Zeit von 30 sec. langsam in den rechten Vorhof injiziert. Die Meßgrößen wurden dann zu folgenden Zeitpunkten bestimmt und ausgewertet: 1, 4, 10 und 30 Minuten nach Injektionsende.

Zu den jeweiligen Meßzeitpunkten wurden die Mittelwerte und Standartabweichungen bestimmt. Die Signifikanzberechnungen erfolgten mit Hilfe des gepaarten t-Tests nach Student.

Symbol	Erklärung	Dimension
HR	Herzfrequenz	1/min
SAP	Systolischer arterieller Druck	mm Hg
MAP	Mittlerer arterieller Druck	"
DAP	Diastolischer arterieller Druck	"
PAP	Pulmonalarterienmitteldruck	"
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlußdruck	"
RAP	Rechter Vorhofdruck	"
CO	Herzzeitvolumen	l/min
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck	mm Hg
paCO ₂	Arterieller Kohlensäurepartialdruck	"

Tab. 2 Übersicht über die direkt gemessenen Parameter

CI	Cardiac Index	l/min · m ²
SVI	Schlagvolumenindex	ml/m ²
TPR	Peripherer Gesamtwiderstand	dyn · sec · cm ⁻⁵
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand	"
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex	g · m/m ²
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex	"
TTI	Tension-Time-Index (modif. nach Bretschneider)	---

Tab. 3 Übersicht über die errechneten Größen

Ergebnisse

In den Tabellen 4 bis 9 sollen von den einzelnen Ergebnissen die Mittelwerte ($\bar{x}$), die Standardabweichungen (s) und die Signifikanzen (p) wiedergegeben werden. Graphisch werden die Ergebnisse in den Abbildungen 1 bis 6 dargestellt.

Bei den Gruppen I und II bleiben nach Injektion von Pentazocin die arteriellen Blutgase konstant ungefähr auf dem gleichen Niveau und zeigen keine Veränderungen (Abb. 1, Tab. 4). Lediglich in Gruppe II zeigt sich in der 4. Minute ein leichter, vorübergehender Abfall des paO_2 , der jedoch auch nicht signifikant ist. Die spontanatmende Gruppe III zeigt schon in der 1. Minute nach Pentazocininjektion einen signifikanten Abfall des paO_2 von 70 auf 58 mm Hg um 17% ($p < 0,01$), während in der gleichen Zeit ein signifikanter Anstieg des paCO_2 von 40 auf 45 mm Hg um 13% ($p < 0,01$) zu verzeichnen ist. Beide Werte haben bis zur 3c. Minute ihr Ausgangsniveau nicht wieder erreicht.

HR, SAP, MAP und DAP sind graphisch in Abb. 2 und tabellarisch in Tab. 5 dargestellt. Die HR bleibt bei den Gruppen I und III im wesentlichen unverändert. Bei Gruppe II steigt sie nur in der 1. Minute von 83 auf 91 an ($p < 0,01$). Dann fällt sie während der weiteren Meßperiode langsam wieder auf den Ausgangswert ab.

SAP, MAP, DAP fallen bereits in der 1. Minute deutlich ab ($p < 0,01$). Der Abfall ist in der Gruppe II am ausgeprägtesten. Bei ihr fällt der MAP um 22% gegenüber dem Ausgangswert, in Gruppe I um 7%, in Gruppe III um 6% ab. Bis zur 4. Minute steigen alle arteriellen Drucke bis etwa in Höhe des Ausgangswertes wieder an.

In der 10. Minute zeigt der SAP von Gruppe II einen Anstieg der nicht ganz so hoch ist, aber immer noch signifikant ($p < 0,05$) höher als der Ausgangswert ist.

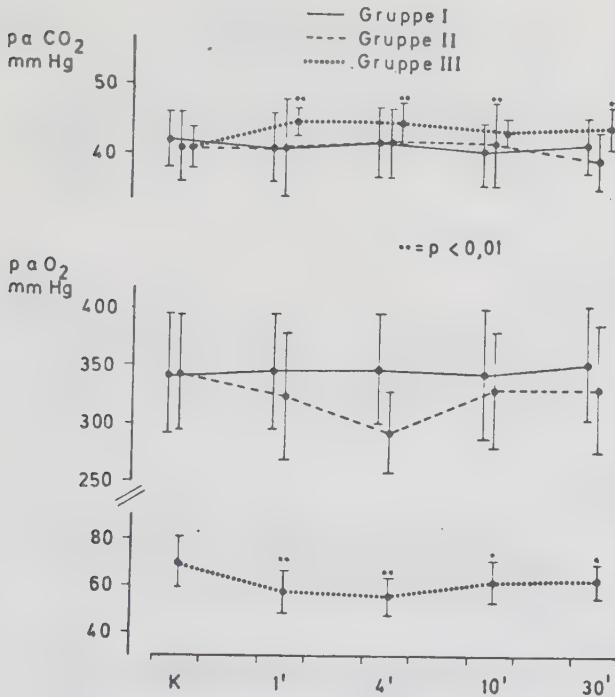


Abb. 1 Änderung der arteriellen Blutgase

Bei Gruppe III zeigt der SAP zu diesem Zeitpunkt fast keine Veränderung. Genauso verhält sich der MAP. Den stärksten Anstieg, nämlich um 15% zeigt wieder Gruppe II, gegenüber 7% bei Gruppe I. Der DAP steigt bis zur 10. Minute nur in Gruppe II an ($p < 0,05$), während in Gruppe I und III keine signifikante Änderung des DAP eintritt. 30 Minuten nach Injektion sind die arteriellen Drucke der Gruppe II noch deutlich erhöht.

Alle arteriellen Drücke der Gruppen I und III fallen bis zur 30. Minute auf ihr Ausgangsniveau ab.

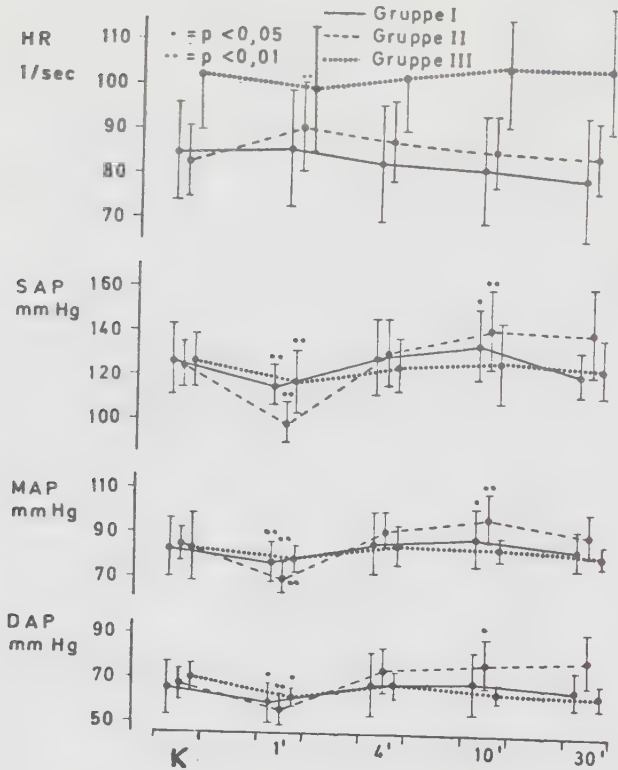


Abb. 2 Änderung von Herzfrequenz, von Systolischem arteriellem Druck, mittlerem arteriellem Druck und diastolischem arteriellem Druck

Wie Abb. 3 und Tab. 7 zeigen, steigt der MAP bei Gruppe I nur langsam an und erreicht in der 10. Minute seinen höchsten Wert mit einer Zunahme um 14% ($p < 0,05$).

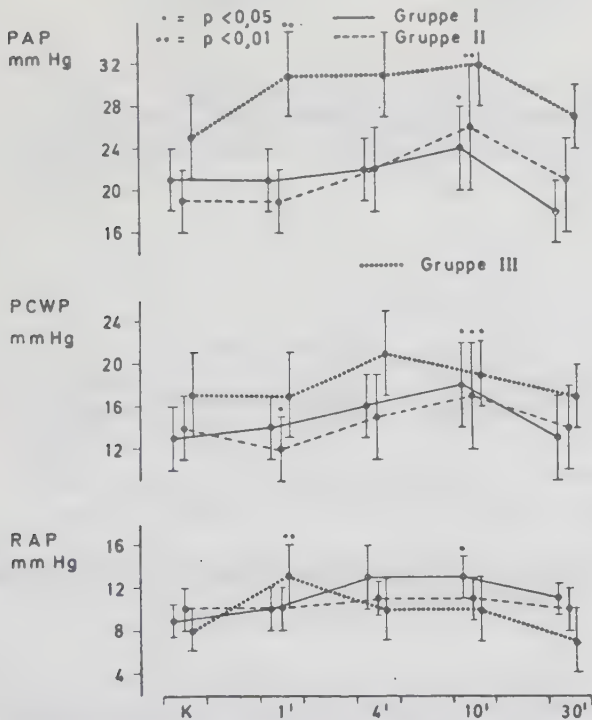


Abb. 3 Darstellen von mittlerem Pulmonalarteriendruck, pulmonalkapillärem Verschußdruck und rechtem Vorhofdruck

In Gruppe II nimmt der PAP bereits in der 4. Minute deutlich, jedoch nicht signifikant zu. Er erreicht dann auch in der 10. Minute seinen höchsten Wert, was einer Zunahme um 31% des Ausgangswertes entspricht ($p < 0,01$). Bei Gruppe III nimmt der PAP bereits in der 1. Minute um 60% ($p < 0,01$) zu, bleibt bis zur 10. Minute in dieser Höhe und fällt dann wie bei den anderen

Gruppen I und II bis zur 30. Minute auf sein Ausgangsniveau zurück.

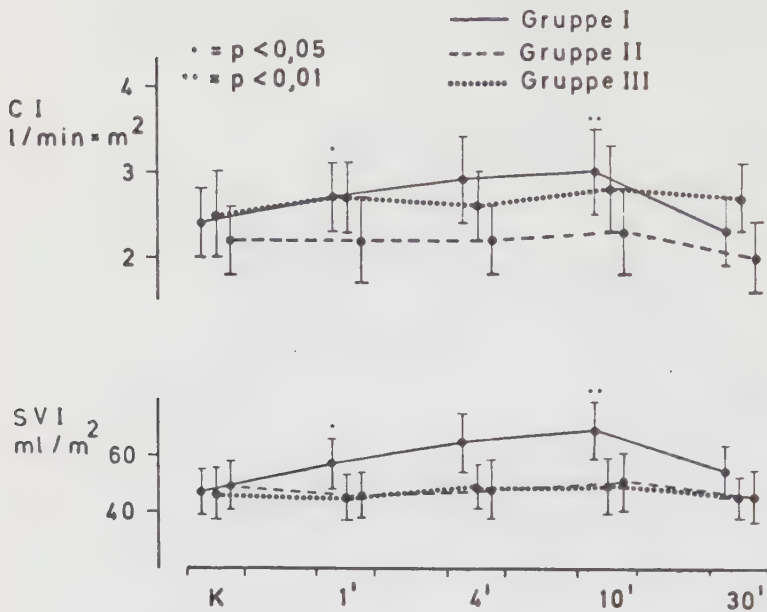


Abb. 4 Die Verläufe von Cardiac Index und Schlagvolumenindex

Der PCWP (Abb. 3, Tab. 7) zeigt in der 1. Minute kein einheitliches Verhalten. Er bleibt bis dahin bei Gruppe III nahezu konstant, sinkt bei Gruppe II ab ($p < 0,05$) und steigt bei Gruppe I leicht an. Dann steigt der PCWP bei allen drei Gruppen stetig an und ist in der 10. Minute bei allen drei Gruppen erhöht ($p < 0,05$).

Der RAP (Abb. 3, Tab. 7) steigt bei Gruppe I langsam bis zu einem Maximum in der 10. Minute an ($p < 0,05$). Bei Gruppe II zeigt sich nur ein minimaler Anstieg. Nur bei Gruppe III steigt der RAP bereits in der ersten Minute um 60% ($p < 0,01$) auf ein Maximum an und fällt dann langsam auf den Ausgangswert zurück.

CI und SVI (Abb. 4, Tab. 6) bleiben während der ganzen Meßperiode bei den Gruppen II und III innerhalb enger Grenzen unverändert und zeigen zu keiner

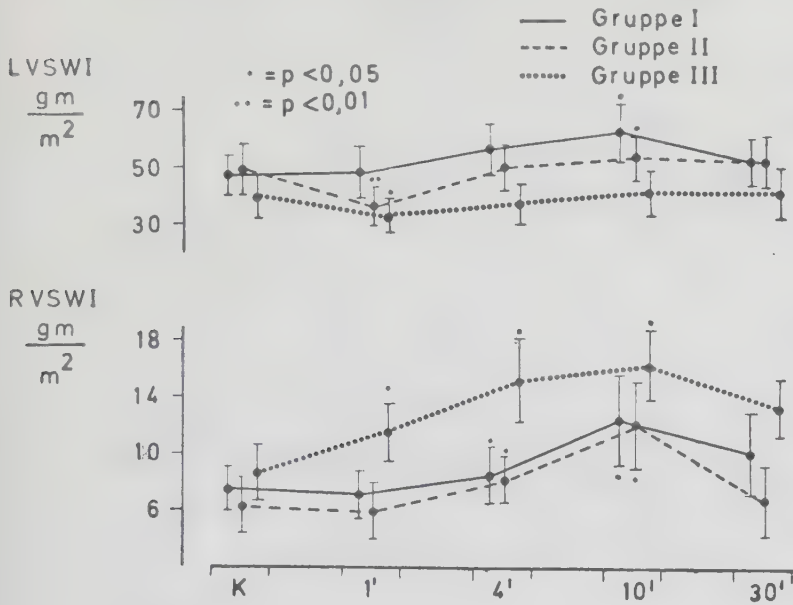


Abb. 5 Verlauf von links- und rechtsventrikulärem Schlagarbeitsindex

Zeit signifikante Veränderungen. Dagegen steigen beide Parameter bei Gruppe I schon während der 1. Minute um 12% des Ausgangswertes an ($p < 0,05$); erreichen mit einer Zunahme um 25% des Ausgangswertes in der 10. Minute ein Maximum ($p < 0,01$) und fallen bis zur 30. Minute wieder auf das Ausgangsniveau ab.

Der LVSWI (Abb. 5, Tab. 8) steigt bei Gruppe I erst in der 10. Minute signifikant an. Bei Gruppe III sinkt er anfangs ab ($p < 0,05$), steigt dann aber wieder auf das Ausgangsniveau und zeigt im weiteren Verlauf keine wesentliche Veränderung. Bei Gruppe II sinkt der LVSWI

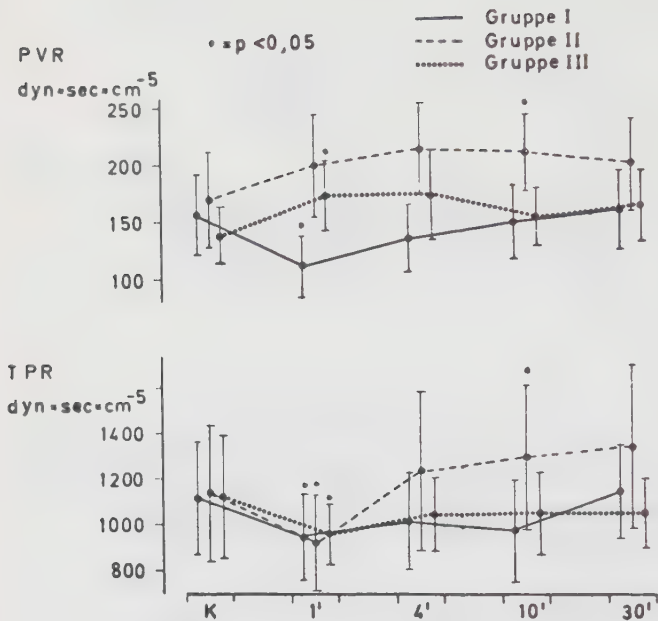


Abb. 6 Änderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes
und des peripheren Gesamtwiderstandes

in der 1. Minute ab ($p < 0,01$), ist aber bis zur 10. Minute wieder angestiegen ($p < 0,01$). In der 30. Minute liegt der LVSWI wieder ungefähr in Höhe des Ausgangswertes.

Der RVSWI (Abb. 5, Tab.8) steigt nach geringem Abfall in der 1. Minute bei den Gruppen I und II langsam bis zur 4. Minute an ($p < 0,05$), erreicht in der 10. Minute sein Maximum. Bei Gruppe II steigt der RVSWI bereits in der 1. Minute an ($p < 0,05$) und erreicht auch in der 10. Minute sein Maximum. Bei allen drei Gruppen kehrt der RVSWI zum Untersuchungsende wieder ungefähr auf das Ausgangsniveau zurück.

Wie Tab. 8 zeigt fällt der TTI in der 1. Minute bei allen drei Gruppen mäßig ab und erreicht dann in der 4. Minute ungefähr wieder das Ausgangsniveau. Er steigt bis zur 10. Minute leicht, aber nicht signifikant an, und fällt in der 30. Minute in etwa auf das Ausgangsniveau zurück.

Der TPR (Abb. 6, Tab. 9) ist bei allen drei Gruppen bereits in der 1. Minute vermindert ($p < 0,05$), quantitativ am stärksten bei Gruppe II mit einem Abfall um 19% gegenüber dem Kontrollwert. Bei den Gruppen I und III steigt er dann langsam wieder bis zur 30. Minute bis auf das Ausgangsniveau an. Dagegen steigt der TPR bei Gruppe II bereits in der 4. Minute wieder über das Ausgangsniveau an und ist bis zur 10. Minute um 14% über dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

Der PVR (Abb. 6, Tab. 9) fällt bei der Gruppe I in der 1. Minute um 28% ab ($p < 0,05$) und steigt dann langsam wieder an. Bei Gruppe II steigt er bereits in der 1. Minute leicht an und erreicht mit einer Erhöhung um 24% gegenüber dem Kontrollwert bis zur 10. Minute sein Maximum ($p < 0,05$). Bei Gruppe III ist der PVR bereits in der 1. Minute erhöht ($p < 0,05$), bleibt bis zur 4. Minute auf diesem Niveau und kehrt dann ab der 10. Minute wieder auf sein Ausgangsniveau zurück.

		K	1 min	4 min	10 min	30 min
paCO ₂	$\bar{x}$	47	45	46	45	47
	s	4	5	5	4	5
	p	-	-	-	-	-
paO ₂	$\bar{x}$	343	347	351	348	358
	s	52	50	48	56	51
	p	-	-	-	-	-

Gruppe I

paCO ₂	$\bar{x}$	42	42	44	44	40
	s	5	7	5	6	4
	p	-	-	-	-	-
paO ₂	$\bar{x}$	344	326	296	334	337
	s	50	55	35	50	55
	p	-	-	-	-	-

Gruppe II

paCO ₂	$\bar{x}$	40	45	44	44	45
	s	4	2	3	2	3
	p	-	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	$\bar{x}$	70	58	57	64	65
	s	11	9	8	9	7
	p	-	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

Gruppe IIITab. 4 Das Verhalten der arteriellen Blutgase

		K	1	4	10	30
HR	$\bar{x}$	85	86	83	82	80
	s	11	13	13	12	14
	p	-	-	-	-	-
SAP	$\bar{x}$	127	116	129	135	122
	s	16	9	17	16	10
	p	-	<0,01	-	<0,05	-
MAP	$\bar{x}$	83	77	86	89	84
	s	13	9	14	13	9
	p	-	<0,01	-	<0,05	-
DAP	$\bar{x}$	65	59	68	69	66
	s	12	9	14	14	9
	p	-	-	-	-	-

Gruppe I

HR	$\bar{x}$	83	91	88	86	85
	s	8	10	9	8	8
	p	-	<0,05	-	-	-
SAP	$\bar{x}$	125	99	131	142	141
	s	10	9	15	18	20
	p	-	<0,01	-	<0,01	-
MAP	$\bar{x}$	85	70	92	98	91
	s	8	7	8	11	10
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	-
DAP	$\bar{x}$	67	56	74	78	80
	s	7	7	10	11	12
	p	-	<0,01	-	<0,05	-

Gruppe II

HR	$\bar{x}$	97	94	97	99	99
	s	12	14	12	11	14
	p	-	-	-	-	-
SAP	$\bar{x}$	126	117	125	127	125
	s	12	14	12	18	13
	p	-	<0,01	-	-	-
MAP	$\bar{x}$	83	78	85	84	81
	s	15	5	9	5	5
	p	-	<0,05	-	-	-

		K	1	4	10	30
LAP	$\bar{x}$	69	61	67	64	64
	s	6	4	6	4	4
	p	-	<0,01	-	-	-

Gruppe IIITab. 5 Herzfrequenz und arterielle Blutdrucke

		K	1	4	10	30
CI	$\bar{x}$	2,4	2,7	2,9	3,0	2,3
	s	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4
	p	-	<0,05	-	<0,01	-
SVI	$\bar{x}$	47	57	65	69	55
	s	8	9	10	10	9
	p	-	<0,05	-	<0,01	-

Gruppe I

CI	$\bar{x}$	2,2	2,2	2,2	2,3	2,0
	s	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4
	p	-	-	-	-	-
SVI	$\bar{x}$	49	46	48	51	46
	s	9	8	10	10	9
	p	-	-	-	-	-

Gruppe II

CI	$\bar{x}$	2,5	2,4	2,6	2,8	2,7
	s	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4
	p	-	-	-	-	-
SVI	$\bar{x}$	46	45	49	50	46
	s	9	8	8	10	7
	p	-	-	-	-	-

Gruppe IIITab. 6 Cardiac Index und Schlagvolumenindex

		K	1	4	10	30
PAP	$\bar{x}$	21	21	22	24	18
	s	3	3	3	4	3
	p	-	-	-	<0,05	-
PCWP	$\bar{x}$	13	14	16	18	13
	s	3	3	3	4	4
	p	-	-	-	-	-
RAP	$\bar{x}$	21	21	22	24	18
	s	3	3	3	4	3
	p	-	-	-	-	-

Gruppe I

PAP	$\bar{x}$	19	19	22	26	21
	s	3	3	4	6	4
	p	-	-	-	<0,01	-
PCWP	$\bar{x}$	14	12	15	17	14
	s	3	3	4	5	4
	p	-	-	-	-	-
RAP	$\bar{x}$	10	10	11	11	10
	s	2	2	2	2	2
	p	-	-	-	-	-

Gruppe II

PAP	$\bar{x}$	25	31	31	32	27
	s	4	4	4	4	3
	p	-	<0,05	-	<0,01	-
PCWP	$\bar{x}$	17	17	21	19	17
	s	4	4	4	3	3
	p	-	-	-	-	-
RAP	$\bar{x}$	8	13	10	10	7
	s	2	3	3	3	3
	p	-	<0,01	-	<0,05	-

Gruppe III

Tab. 7 Mittlerer Pulmonalarteriendruck, pulmonalcapil-
lärer Verschluß und rechter Vorhofdruck

		K	1	4	10	30
LVSWI	$\bar{x}$	47	48	56	62	52
	s	7	9	9	10	8
	p	-	-	-	< 0,05	-
RVSWI	$\bar{x}$	7,5	7,0	8,4	12,3	9,9
	s	1,6	1,7	2,0	3,2	2,9
	p	-	-	< 0,05	< 0,05	-
TTI	$\bar{x}$	1117	1075	1178	1164	1030,0
	s	226	168	256	310	155
	p	-	-	-	-	-

Gruppe I

LVSWI	$\bar{x}$	49	36	50	53	52
	s	9	7	8	8	9
	p	-	< 0,01	-	< 0,01	-
RVSWI	$\bar{x}$	6,3	5,9	8,1	12	6,6
	s	2,0	2,0	1,7	3,0	2,5
	p	-	-	< 0,05	< 0,05	-
TTI	$\bar{x}$	1113	991	1219	1319	1286
	s	86	108	172	225	323
	p	-	-	-	-	-

Gruppe II

LVSWI	$\bar{x}$	40	36	37	41	41
	s	8	6	7	8	9
	p	-	< 0,05	-	-	-
RVSWI	$\bar{x}$	8,5	11,3	15,0	16	13
	s	2,0	1,9	2,9	2,5	2,0
	p	-	< 0,05	< 0,05	< 0,05	-
TTI	$\bar{x}$	1230	1227	1188	1261	1230
	s	304	159	248	178	167
	p	-	-	-	-	-

Gruppe III

Tab. 8 Links- und rechtsventrikulärer Schlagarbeits-
index und Tension-Time-Index

		K	1	4	10	30
PVR	$\bar{x}$	157	112	136	150	160
	s	35	27	30	32	34
	p	-	<0,05	-	-	-
TPR	$\bar{x}$	1115	950	1020	980	1150
	s	250	190	210	220	200
	p	-	<0,05	-	-	-

Gruppe I

PVR	$\bar{x}$	170	200	214	211	200
	s	42	45	40	53	40
	p	-	-	0,05	0,05	-
TPR	$\bar{x}$	1140	920	1240	1300	1350
	s	30	210	350	320	360
	p	-	<0,05	-	<0,05	-

Gruppe II

PVR	$\bar{x}$	166	200	200	180	190
	s	25	30	40	25	30
	p	-	<0,05	<0,05	-	-
TPR	$\bar{x}$	1130	960	1050	1050	1050
	s	270	130	160	180	150
	p	-	<0,05	-	-	-

Gruppe III

Tab. 9 Pulmonaler Gefäßwiderstand und peripherer Gesamtwiderstand

D i s k u s s i o n

Nach Pentazocininjektion lässt sich auf Grund der Hämodynamik ein zweiphasiger Verlauf unterscheiden:

Erstens eine Frühphase: diese beginnt direkt nach der Injektion und zeigt nach Ablauf der ersten Minute ihre wesentliche Veränderung. Diese Frühphase dauert nur kurz, längstens bis zum Ende der dritten Minute nach Injektion, an.

Zweitens eine Spätphase: diese setzt bereits in der vierten Minute nach Injektion ein. Diese Spätphase dauert bis Versuchsende und zeigt ihre maximalen Veränderungen etwa in der 10. Minute.

Die Frühphase wurde in den meisten bisherigen Veröffentlichungen meßtechnisch nicht erfaßt. Lediglich LAL (20) hat bereits in der ersten Minute nach Injektion gemessen, ALDERMAN (1) und LEVITZKY (22) in der zweiten Minute. Bei allen übrigen Untersuchungen wurden die frühesten Messungen erst fünf oder zehn Minuten nach Injektion durchgeführt.

In der Frühphase fallen der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck bei allen drei Gruppen signifikant ab, am ausgeprägtesten in Gruppe II. Dieser Blutdruckabfall zeigt sich auch bei LAL (20) schon in der ersten Minute. Bei seinen Messungen sind die Blutdruckwerte bereits in der zweiten Minute wieder auf den Ausgangswert angestiegen.

Der Blutdruckabfall in der Frühphase ist bei allen drei Gruppen auf ein Absinken des totalen peripheren Widerstandes bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen zurückzuführen, was in Übereinstimmung mit den Messungen von LEVITZKY (22) steht. Bei der höheren Dosis der Gruppe II ist der Abfall quantitativ größer. Gleichzeitig

wird eine Verminderung des pulmonalkapillären Verschlußdruckes beobachtet.

Das Absinken der Nachbelastung bedeutet eine Entlastung des linken Ventrikels. Das Herzzeitvolumen steigt, der linksventrikuläre Füllungsdruck fällt. Gleichzeitig tritt eine Beschleunigung der Herzfrequenz auf, was als sympathikotone Reaktion auf den bei dieser Gruppe erheblichen Druckabfall zu interpretieren ist. Wie bei LAL (20) sind bei den eigenen Messungen die arteriellen Drucke nach 10 Minuten deutlich erhöht, quantitativ am stärksten wieder in Gruppe II. Der Anstieg der arteriellen Blutdrucke in der Spätphase wird von allen anderen Untersuchern bestätigt, wenn die Steigerung auch nicht immer signifikant ist.

In der Spätphase ist der Blutdruckanstieg in Gruppe I bei gleichbleibendem totalem peripherem Widerstand vorwiegend als Folge des gesteigerten Herzzeitvolumen anzusehen. Bei Gruppe II handelt es sich dagegen hauptsächlich um einen Anstieg des totalen peripheren Widerstandes.

Bei Vergleichen mit den anderen Untersuchern ist es auffallend, daß vorwiegend diejenigen Autoren einen gesteigerten peripheren Widerstand beschreiben, welche auch höhere Dosen Pentazocin injizierten. Bei JEWITT (18) ist in der Gruppe mit 60 mg Pentazocin von fünf bis zwanzig Minuten nach Injektion der totale periphere Widerstand signifikant erhöht. In der Gruppe, die nur 30 mg erhält, zeigt sich bei ihm kein signifikanter Anstieg. ALDERMAN (1), der 48 mg injizierte, sieht ebenso einen deutlichen Anstieg des totalen peripheren Widerstandes. Bei MOSTERT (25), der 40 mg Pentazocin applizierte, ist der totale periphere Widerstand über eine Stunde lang signifikant erhöht. Seine Untersuchung wurden jedoch bei Dialysepatienten durchgeführt. Ebenso steigt bei LEE (21) nach Injektion von 60 mg Pentazocin der

systemische Gefäßwiderstand deutlich an. Da 48 mg etwa 0,7 mg/kg Körpergewicht und 60 mg etwa 1,0 mg/kg Körpergewicht entsprechen, kann man daraus schließen, daß Pentazocin in einer Dosis, die 0,7 mg/kg Körpergewicht übersteigt, zu einer peripheren Vasokonstriktion führt. Das Maximum wird etwa 10 Minuten nach Injektion erreicht.

Ganz ähnlich wie der periphere wird der pulmonale Gefäßwiderstand beeinflußt. In der hier durchgeführten Untersuchung sinkt der pulmonale Gefäßwiderstand bei den beatmeten Patienten mit der niedrigen Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht in der Frühphase am stärksten ab, wie es bei der Zunahme des Herzzeitvolumens zu dieser Zeit bei dieser Gruppe auch zu erwarten ist. Im weiteren Verlauf steigt er wieder langsam bis auf das Ausgangsniveau an. So kann also in der Spätphase nach Injektion der geringeren Dosis Pentazocin in der Gruppe I für die Lungengefäße eine Vasokonstriktion festgestellt werden. Diese pulmonale Vasokonstriktion wird in ähnlicher Weise von JEWITT (18), MILLER (24) und TAUCHERT (39) beschrieben.

Bei den spontanatmenden Patienten der Gruppe III und bei der beatmeten Gruppe II mit der höheren Dosis steigt der pulmonale Gefäßwiderstand in der Frühphase an, erreicht in der Spätphase ein Maximum und sinkt dann bis zum Ende der Messungen wieder ab.

Die Pulmonalarteriendrucke zeigen beim Vergleich mit den pulmonalen Gefäßwiderständen ein entsprechendes Verhalten und steigen bei den beatmeten Gruppen in der Frühphase nur leicht, in der Spätphase jedoch deutlich an und erreichen 10 Minuten nach Injektion ihr Maximum. Bei der spontanatmenden Gruppe III steigt der Pulmonalarteriendruck sofort in der Frühphase steil an und erreicht sein Maximum auch in der 10. Minute. Bei allen drei Gruppen fällt dann der Pulmonalarteriendruck bis zur 30. Minute wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

Auffallend ist die zeitliche Koinzidenz von Pulmonalarteriendruck, pulmonalen Gefäßwiderständen und arteriellen Blutgasen, bzw. ihren Veränderungen.

Der Abfall des Sauerstoffpartialdruckes ist in der beatmeten Gruppe II mit der höheren Dosis Pentazocin schon in der Frühphase, am stärksten nach 4 Minuten, ausgeprägt. Bei den spontanatmenden Patienten tritt bereits während der Frühphase innerhalb der 1. Minute der stärkste Abfall des Sauerstoffpartialdruckes ein. Dieser sinkt dann bis 4 Minuten nach Injektion noch weiter ab. Bei beiden Gruppen kehrt der Sauerstoffpartialdruck bis zur 30. Minute in der Spätphase wieder in etwa auf das Ausgangsniveau zurück.

Entgegengesetzt zum Verlauf der Sauerstoffpartialdrucke verhalten sich die Kohlensäurepartialdrucke.

Bei den beatmeten Gruppen I und II zeigt sich, daß genau zum Zeitpunkt, an dem die Sauerstoffpartialdrucke am stärksten abfallen, der stärkste Anstieg der pulmonalen Gefäßwiderstände und der Pulmonalarteriendrucke eintritt. Entsprechend den abnehmenden Sauerstoffpartialdrucken nimmt die Herzfrequenz zu. Ebenso nimmt in Abhängigkeit vom Schweregrad der sinkenden arteriellen Sauerstoffspannung das Herzzeitvolumen zu. Gleichzeitig steigt der arterielle Blutdruck im großen Kreislauf. Letzteres wird bei allen drei Gruppen in der Spätphase deutlich erkennbar.

Bei der spontanatmenden Gruppe III zeigt sich in der Frühphase mit dem stark abfallenden Sauerstoffpartialdruck und dem deutlich ansteigenden Kohlensäurepartialdruck gleichzeitig ein starker Anstieg des mittleren Pulmonalarteriendruckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Abfallende Sauerstoffpartialdrucke bei gleichzeitig ansteigenden Kohlesäurepartialdrucken sind in dieser Gruppe ohne Zweifel Zeichen einer Atemdepression.

LILJESTRAND und VON EULER (11) haben 1946 in Experimenten an Katzen gezeigt, daß schon eine mäßiggradige Hypoxämie und - weniger deutlich ausgeprägt eine höhergradige Kohlensäureretention - zu einer Hypertension im kleinen Kreislauf führt. COURNAND und Mitarbeiter (12,26) haben die Gültigkeit dieses Phänomens für den Menschen nachgewiesen.

Dieser sogenannte von-Euler-Liljestrand-Reflex führt also auch bei den eigenen Untersuchungen in Folge von Hypoxämie zu einer Widerstandserhöhung in der pulmonalen Strombahn mit daraus resultierendem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes.

Dies konnte bei der spontanatmenden Gruppe III eindeutig nachgewiesen werden. Aber auch während des langsamen Abklingens der Atemdepression bleibt der pulmonale Gefäßwiderstand weiter erhöht, nun offenbar durch die in der Spätphase weiterwirkende vasokonstriktorische Wirkung des Pentazocin.

Bei der mit reinem Sauerstoff beatmeten Gruppe I kommt es in der Frühphase zu einer kurzdauernden Vasodilatation in beiden Kreisläufen. Bei Gruppe II kommt es nur zu einer Vasodilatation im kleinen Kreislauf. In der Spätphase kommt es bei beiden beatmeten Gruppen in beiden Kreisläufen zu einer Vasokonstriktion. Dieser Verlauf ist in dieser Phase gleich wie bei der spontanatmenden Gruppe.

Insgesamt kann daraus ganz eindeutig geschlossen werden, daß Pentazocin keine isolierte Vasokonstriktion im kleinen Kreislauf macht, wie einige Autoren behaupten (24,33,36,39). Vielmehr erfolgt die Vasokonstriktion im kleinen und großen Kreislauf gleichzeitig. Diese Vasokonstriktion ist in beiden Kreisläufen bei der größeren Dosis am stärksten ausgeprägt. Dies entspricht auch den Ergebnissen, die YAMASHIRO (44) bei Messungen der Nierengefäßdurchblutung nach Pentazocingabe beim Hund fand.

Die Erhöhung der rechten Vorhofdrucke geht zeitlich mit einer Steigerung der pulmonalarteriellen Drucke parallel. Bei den Gruppen I und II sind sie in der Spätphase in der 10. Minute am stärksten ausgeprägt, bei der spontanatmenden Gruppe III bereits in der Frühphase. Bei dieser Gruppe zeigt sich zu diesem Zeitpunkt bereits eine Erhöhung des rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex. Der erhöhte rechte Vorhofdruck ist wohl als Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz bei Mehrarbeit des rechten Ventrikels zu erklären. Nach Starling steigt die Arbeit des rechten Ventrikels mit erhöhter enddiastolischer Vordehnung an. Insgesamt resultieren eine vermehrte Vor- und Nachbelastung des rechten Ventrikels.

In den Gruppen I und II ist das gleiche Phänomen später zu beobachten. Die Erhöhungen des rechten Vorhofdrucks und des rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex gehen zeitlich parallel bis zu ihrem gemeinsamen Maximum in der Spätphase bei 10 Minuten nach Injektion. Die Veränderungen sind in der Gruppe II ausgeprägter.

Der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex fällt in der Frühphase entsprechend dem in dieser Phase erniedrigten totalen peripheren Widerstand bei allen drei Gruppen ab. Bei den in der Spätphase ansteigenden peripheren Widerständen steigen auch die linksventrikulären Schlagarbeitsindizes aller drei Gruppen an.

Der nach Bretschneider modifizierte Tension-Time-Index, der eine indirekte Aussage über den Sauerstoffverbrauch des Myokards erlaubt, sinkt in der Frühphase ab, steigt in der Spätphase bei 10 Minuten auf den höchsten Wert und fällt dann wieder auf sein Ausgangsniveau zurück. Dieses Verhalten ist bei allen drei Gruppen gleich. Der Tension-Time-Index zeigt also ein zeitlich analoges Verhalten zum rechts- und linksventrikulären

Schlagarbeitsindex. Entsprechend dem in der Spätphase erhöhten linksventrikulären Schlagarbeitsindex zeigt sich in dieser Phase ein meßbar erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch.

Die pulmonalkapillären Verschlußdrucke zeigen ein ähnliches Verhalten wie die Pulmonalarterien- und Rechtsherzdrucke. Auch JAFFE (16) und LEE (21) beschreiben einen erhöhten pulmonalkapillären Verschlußdruck. ALDERMAN (1) und TAUCHERT (39) beschreiben einen Anstieg der direkt gemessenen linksventrikulären Füllungsdrucke. Besonders auffällig und schwierig zu erklären ist zunächst die scheinbare Diskrepanz zwischen erhöhtem pulmonalkapillärem Verschlußdruck und gesteigertem Herzzeitvolumen bei Gruppe I.

Eine Zunahme des Herzzeitvolumens findet sich in der Literatur vor allem bei solchen Untersuchern, die mit 30 mg Pentazocin, entsprechend etwa 0,5 mg/kg Körpergewicht, niedrig dosieren. SCOTT (33) der 30 mg injiziert, fand nach 10 Minuten einen signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens. TAUCHERT (39) fand nach Gabe von 30 mg Pentazocin bei einem gemischt-kardiologischen Krankengut einen geringfügigen, aber signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens. Ebenso wird von JAFFE (16) und KUSCHINSKY (19) eine positiv inotrope Wirkung von Pentazocin beschrieben.

Bei höherer Dosierung von 60 mg fand JEWITT (18) einen lediglich vorübergehenden Abfall des Herzzeitvolumens nach 5 Minuten. Dieses steigt bei 20 und 30 Minuten nach Injektion über den Ausgangswert an.

Im Tierexperiment fand LEVITZKY (22) in seiner Arbeit mit narkotisierten Hunden einen Anstieg der Myokardkontraktilität nur bei Dosen von 0,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Bei Erhöhung der Dosen auf 3 bis 5 mg/kg Körpergewicht fand er eine teilweise, über 5 mg/kg Körpergewicht ausschließlich eine Depression der Myokardkontraktilität.

APPLEYARD (2) berichtet über einen deutlich positiven inotropen Effekt und eine Herzzeitvolumenzunahme am isolierten Schafsmyokard nach Pentazocingabe. Der einzige Autor in der gesamten Literatur, der einen direkt negativ inotropen Effekt von Pentazocin auf das Myokard beschreibt, ist STRAUER (38) in seinen Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel der Katze.

Nun kann ein erhöhtes Herzzeitvolumen nicht nur das Ergebnis einer positiv inotropen Wirkung sein, sondern es kann sich auch aus einer verbesserten diastolischen Füllung des Herzens ergeben. Entsprechend kann ein erhöhter pulmonalkapillärer Verschlußdruck nicht nur das Zeichen eines schlechteren linksventrikulären Funktionszustandes sein, sondern ein Anstieg kann sich auch aus einem vermehrten venösen Rückfluß ergeben. Dies trifft besonders auf vorgeschädigte Herzen, wie sie hier vorliegen, zu. Wird ein solcher verstärkter venöser Rückfluß als weiterer Pentazocineffekt angenommen, so lassen sich die eigenen Befunde befriedigend und übereinstimmend erklären. Der gesteigerte venöse Rückfluß führt in der Spätphase zu einem gering erhöhten pulmonalkapillären Verschlußdruck. Durch den erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck kommt es zu einer Zunahme des Herzzeitvolumen und des Schlagvolumenindex bei niedriger Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Bei 1,0 mg/kg Körpergewicht wird dieser Effekt durch die gestiegene linksventrikuläre Nachbelastung, ersichtlich aus erhöhten linksventrikulären Schlagarbeitsindex bei erhöhtem totalem peripheren Widerstandes in der Spätphase, wieder ausgeglichen. Oder anders ausgedrückt: Bei der höheren Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht nimmt der Cardiac-Index trotz der gesteigerten linksventrikulären Nachbelastung nicht ab, sondern er bleibt auf dem Ausgangsniveau. Ebenso zeigt der Tension-Time-Index in dieser Gruppe in der Spätphase den deutlichsten Anstieg, was einem gesteigerten myokardi-

alen Sauerstoffverbrauch entspricht.

Bei der spontanatmenden Gruppe III verhindert die sofort einsetzende Rechtsherzbelastung eine Zunahme des Herzzeitvolumens und des Schlagarbeitsindex.

Aus den eigenen Untersuchungsergebnissen lassen sich einige Schlüsse für die Klinik, was den Umgang mit Pentazocin betrifft, ziehen. Da die Effekte auf Atmung und Hämodynamik quantitativ und qualitativ offensichtlich dosisabhängig sind, sollte die analgetische Therapie möglichst mit einer geringen Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht Pentazocin begonnen werden.

Nach BERKOWITZ (6) tritt nach intravenöser Gabe von Pentazocin der Analgesiegipfel in 15 Minuten ein, eine leichte bis gute Analgesie hält etwa 1 Stunde an. Dies entspricht dem Verhalten der Plasmaspiegel die nach intravenöser Applikation während der ersten 20 Minuten nach Injektion schnell abfallen, und dann eine Abfallrate ähnlich der nach intramuskulärer Injektion zeigen. Nach intramuskulärer Injektion zeigen sich zwischen 15 und 60 Minuten die maximalen Plasmaspiegel, die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa zweieinhalb Stunden.

Die Injektionsintervalle bei intravenöser Applikation sollten wegen der nachgewiesenen hämodynamischen Veränderungen nicht zu kurz gewählt werden, trotz des sogenannten "ceiling effects" (19), das heißt, daß bei Wiederholung von Pentazocingaben die anfänglich erzeugte Atemdepression im Gegensatz zu anderen Opioiden nicht verstärkt wird.

Vor allem soll bei Patienten mit vorbestehenden Ventilationsstörungen und mit vorgeschädigten Herzen die Dosis nicht erhöht oder das Injektionsintervall nicht zu kurz gewählt werden, da durch die beschriebenen respiratorischen und hämodynamischen Veränderungen nach Pentazocin durchaus mit ungünstigen Rückwirkungen auf den

Patienten zu rechnen ist. In diesen Fällen ist besondere Vorsicht geboten.

Bei einer vorbestehenden pulmonalen Hypertonie, insbesondere bei kardiochirurgischen Patienten, scheint es nach dieser Untersuchung nicht ausgeschlossen, daß durch Pentazocin eventuell eine akute Rechtsherzinsuffizienz verursacht werden kann.

Auch eine postoperativ auftretende Linksherzinsuffizienz mit der bekannten Symptomatik wie Blutdruckabfall, Tachykardie, Zentralisation, Erhöhung des pulmonalkapillären Verschußdruckes und des zentralen Venendruckes, Dyspnoe, Herzzeitvolumenabfall, Einschränkung der Organperfusion könnte eventuell durch Pentazocinwirkung weiter verstärkt werden und durch weiteres Ansteigen des Linksvorhofdruckes rasch zur Entwicklung eines akuten Lungenödems führen. MURTADHA (27) berichtet 1977 von einem solchen Fall, in welchem ein akutes Lungenödem nach Pentazocingabe auftrat.

Eine weitere Forderung ist die langsame Injektion des Medikamentes über einen Zeitraum von 5 Minuten. Entscheidend ist besonders bei vorbestehenden Schädigungen die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenisierung. Vor einer sogenannten "Fortral-Kombinations-Narkose" bei erhaltener Spontanatmung (34) muß nach dieser Untersuchung jedoch ausdrücklich, ebenso wie es GÖTT (15) und WEISS (41) tun, gewarnt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

1. Pentazocin bewirkt keine isolierte pulmonale Hypertonie. Der pulmonale Blutdruckanstieg geht parallel mit dem Blutdruckanstieg im großen Kreislauf. Bei spontanatmenden Patienten wird ein früher Anstieg des pulmonalen Druckes bei gleichzeitigem Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes mit Abfall des Sauerstoffpartialdruckes beobachtet. Dieser pulmonale Druckanstieg ist in dieser Frühphase ausschließlich bedingt durch den von-Euler-Liljestrand-Reflex.

2. Bei vorgeschädigten Herzen, wie sie in dieser Untersuchung vorliegen, bewirkt Pentazocin in höherer Dosierung einen deutlich negativ inotropen Effekt mit Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In einer klinischen Studie wird die Beeinflussung des System- und Lungenkreislaufs sowie der Atmung durch die intravenöse Gabe von verschiedenen Dosen Pentazocin an 28 frischoperierten kardiochirurgischen Patienten geprüft. 19 Patienten wurden kontrolliert mit reinem Sauerstoff beatmet, 10 atmen spontan Raumluft. Nach Erhebung der Kontrollwerte werden 0,5 mg /kg KG bzw. 1 mg/kg KG während 30 Sekunden injiziert. Dann werden zu den Messzeitpunkten: 1, 4, 10 und 30 Minuten nach Injektion die verschiedenen hämodynamischen Parameter und die arteriellen Blutgase bestimmt.

Im wesentlichen sollen folgende Fragen beantwortet werden: Welche hämodynamischen Veränderungen werden durch Pentazocin verursacht? Sind sie bei verschiedenen Dosen Pentazocin qualitativ oder quantitativ verschieden? Eignet sich Pentazocin zur postoperativen Schmerzbekämpfung?

Da Atmung und Kreislauf funktionell eng miteinander verknüpft sind, wird jede Störung des einen Systems mehr oder weniger schnell auf das andere System übergreifen. Deshalb werden die Veränderungen der Atmung und der Hämodynamik nicht gesondert, sondern gemeinsam untersucht und diskutiert.

Eines der Ergebnisse dieser Untersuchung ist der erstmals klar beschriebene deutliche zweiphasige Verlauf der hämodynamischen Wirkungen von Pentazocin.

Bei Ausschaltung der Atemdepression durch Beatmung mit reinem Sauerstoff kommt es fast ausschließlich zu einer kurzdauernden Vasodilatation. Es folgt eine Spätphase mit gleichzeitiger Vasokonstriktion im kleinen und im großen Kreislauf und so zu zeitlich dazu parallel laufenden Anstiegen der arteriellen Drucke sowohl im großen Kreislauf, als auch in der pulmonalen Strombahn.

Bei Spontanatmung kommt es früh zu einem pulmonalen Druckanstieg, in der Spätphase ist der Verlauf gleich wie bei den mit reinem Sauerstoff beatmeten Gruppen. Die Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes in der Frühphase ist durch eine pulmonale Widerstandserhöhung infolge Vasokonstriktion durch die pentazocininduzierte Atemdepression im Sinne des von-Euler-Liljestrand-Reflexes bedingt.

Pentazocin ist wie alle hochwirksamen Medikamente unter besonderer Berücksichtigung des pathophysiologischen Zustandes der Patienten zu applizieren. Unter diesen Bedingungen ist es ein sehr gut brauchbares Analgetikum für den klinischen Gebrauch.

Literaturverzeichnis

- 1 ALDERMAN, E. L., H. W. BARRY, A. F. GRAHAM,
D. C. HARRISON:
Hemodynamic effects of morphine and pentazocine
differ in cardiac patients. New. Eng. J. Med. 287 (1972)
623 - 627
- 2 APPELYARD, T. N., I. A. THORNTON:
Pentazocine in myocardial infarction
Lancet 1976/II (1976) 1025
- 3 BEER, R., D. BEER:
Anaesthesie in der Thoraxchirurgie im Lehrbuch der
Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie.
Hersg. v. H. Benzer, R. Frey, W. Hügin, O. Mayrhofer
IV., Springer - Berlin - Heidelberg - New York (1977)
459 - 480
- 4 BENZER, H., W. HAIDER, G. PAUSER, F. SINA, W. TODT:
Lungenfunktion und Respiratortherapie nach kardio-
chirurgischen Eingriffen in Intensivmedizin, Notfall-
medizin, Anaesthesiologie.
Bd. 11: Anaesthesie bei kardiochirurgischen Ein-
griffen.
Herausgegeben von E. Götz und P. Lawin
1978 Thieme-Verlag-Stuttgart
- 5 BERGMANN, H., ST. NECEK:
Die Beatmung
im Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und
Intensivtherapie.
Hersg. v. H. Benzer, R. Frey, W. Hügin, O. Mayrhofer
IV., Springer - Berlin - Heidelberg - New York (1977)
322 - 347
- 6 BERKOWITZ, B. A., I. ASLING, S. SHNIDER, E. L. WAY:
Pentazocine plasma levels in man.
Pharmacology 2462 (1969), 653
- 7 BEWLEY, T. H.:
Opioid analgesics and narcotic antagonists
in: Side Effects of Drugs
A worldwide yearly survey of new data and trends
E. b. M. N. G. Dukes
1978 - Excerpta Medica - Amsterdam - Oxford
- 8 DE CASTRO, I.:
Die Anwendung von Pentazocin in der Anaesthesie
in: Pentazocin - ein neuer Weg
1975 Thieme-Stuttgart, 25 - 33
- 9 DOENICKE, A.:
Klinische Pharmakologie in Lehrbuch der Anaesthesiologie,
Reanimation und Intensivtherapie.
Hersg. v. H. Benzer, R. Frey, W. Hügin, O. Mayrhofer
IV., Springer - Berlin - Heidelberg - New York
(1977), 123 - 237

- 10 DYRBERT, v., H. HENNINGSEN, H. JOHANNSEN:
The respiratory effects of pentazocine
Acta anaesth. scand. 1967, 11, 77 - 84
- 11 EULER, V. S. von, G. LILJESTRAND:
Observations on the pulmonary arterial blood
pressure in cat.
Acta physiol. scand. 12 (1946) 301
- 12 FISHMAN, A. P., I. W. FRITTS, A. COURNAND:
Effects of acute hypoxia and exercise on the
pulmonary circulation.
Circulation 22 (1960), 204
- 13 GASSER, I. C., I. W. BELLVILLE:
Die isolierte und kombinierte Wirkung von Doxapram
und Pentazocin auf die Atmung.
Anaesthesist 24, 526 - 528, 1975
- 14 GEISLER, L. S., H.-D. ROST, F. VOGEL:
Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung
nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und
Pentazocin.
Prakt. Anaesth. 10 (1975), 81 - 87
- 15 GÖTT, V., K. ARTMANN, V. ECKES, E. A. GÖBEL:
Fortralkombinations-Anaesthesie bei erhaltener
Spontanatmung?
Anaesthesiologische Informationen 4 (1978), 166 - 168
- 16 JAFFE, J. J., W. R. MARTIN:
Narcotic Analgetics and Antagonists in The Pharma-
cological Basis of Therapeutics.
V Ed., 1975. Macmillan-New-York, 276 - 278
- 17 JAGO, R. H., I. RESTALL:
Total intravenous anaesthesia.
A technique based on alphacalone/alphadolone and
pentazocine.
Anaesthesia, 32 (1977), 904 - 907
- 18 JEWITT, D. E., B. J. MAURER, P. J. B. HUBNER:
Increased pulmonary arterial pressures after
pentazocine in myocardial infarction.
Brit. med. J. 1 (1970) 795 - 796
- 19 KUSCHINSKY, G.:
Über die Pharmakologie des Pentazocin, in:
Pentazocin - ein neuer Weg.
1975, Thieme - Stuttgart, 2 - 6
- 20 LAL, S., R. S. SAVIDGE, G. P. CHHABRA:
Cardiovascular and respiratory effects of morphine
and pentazocine in patients with myocardial infarction.
Lancet 1969/I (1969), 379 - 381

- 21 LEE, G., A. N. DE MARIA, E. A. AMSTERDAM. F. REALYVAS-
QUEZ, I. ANGEL, S. MORRISON, D. T. MASON:
Comparative effects of morphine, meperidine and
pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients
with acute myocardial infarction.
Amer. J. Med. 60 (1976) 949 - 955
- 22 LEVITZKY, S., E. M. MULLIN, R. E. SLOANE, A. G. MORROW:
Experimental evaluation of pentazocine: Effect on
myocardial contractility and peripheral resistance.
Am. Heart J. 81, (1971) 381 - 386
- 23 METZ, G., H. G. CLASSEN, W. VOGEL, CH. MITTERMAYER:
Sympatikoadrenerge Stimulation und Lungenveränderungen.
Vortrag auf der Jahrestagung der DGAW in Erlangen 1974.
- 24 MILLER, H. C., B. J. KIRBY, A. MC LEOD, D. B. SCOTT,
D. G. JULIAN:
Effect of pentazocine on pulmonary circulation
Lancet 1972/II, 1167 - 1170
- 25 MOSTERT, I. W., I. L. EVERS, G. H. HOBIKA, R. H. MOORE,
G. P. MURPHY:
Circulatory effects of analgesic and neuroleptic drugs
in patients with chronic renal failure undergoing
maintenance dialysis.
Brit. J. Anaesth. 42 (1970) 501 - 513
- 26 MOTLEY, H. L., A. CURNAND, L. WERKÖ, A. HIMMELSTEIN,
D. DRESDALE:
The influence of short periods of induced acute anoxia
upon pulmonary artery pressures in man.
Am. J. Physiol. 150 (1947) 315
- 27 MURTADHA, M.:
Pentazocine in myocardial infarction.
Lancet 1977/I 373
- 28 NAGLE, R. E., I. PILCHER:
Respiratory and circulatory effects of pentazocine.
Brit. Heart J. 34 (1972) 244 - 251
- 29 PAYMASTER, N. I.:
Analgesia after operation, a controlled comparison
of meptazinol, pentazocine and pethidine.
Br. J. Anaesth. 49 (1977) 1139 - 1146
- 30 PIEPENBROCK, S., G. HEMPELMANN, D. DRAGOJEVIC:
Intensivmedizinische Überwachung von Patienten nach
Herzoperationen unter besonderer Berücksichtigung des
Herzzeitvolumens.
Prakt. Anaesth. 9 (1974) 211 - 224

- 31 SCHÖBEL, W., C. KRUCK, G. CLAUBERG:
Fortral-Kombinationsanästhesie. Erste Erfahrungen
bei operativen Eingriffen der kleinen und mittleren
Chirurgie.
Anästh. Prax. 15 (1978) 1 - 4
- 32 SCHULZ, V.:
Die Wertigkeit respiratorischer Parameter in der
internistischen Intensivmedizin.
Intensivmed. 15 (1978) 185 - 195
- 33 SCOTT, M. E., M. B. ADGEY:
Circulatory effect of intravenous pentazocine in
patients with acute myocardial infarction.
Curr. Ther. Res. 13 (1971) 81 - 89
- 34 SEIDAT, K. H.:
Fortral-Kombinations-Anaesthesie
Filmbroschüre
- 35 SIMONIS, G., W. EICHNER, B. KOCH, K. W. ECKER:
Zum Problem der Schmerzbehandlung in der kleinen
Chirurgie.
Münch. med. Wschr. 120 (1978) Nr. 23, 801 - 802
- 36 SPILLER, P., A. BOTH, H. M. MERTENS, H. R. SCHELBERT,
H. KREUZER:
Die Wirkung von Pentazocin (Fortral) auf den kleinen
Kreislauf.
Med. Welt 24 (1973) 1002 - 1003
- 37 STODDART, I. C.:
Postoperative respiratory failure: An anaesthetic
hazard?
Br. J. Anaesth. 50 (1978) 695 - 700
- 38 STRAUER, B. E. :
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen von
Morphin und Pentazocin (Fortral^R) auf die Myokard-
kontraktilität.
Vortrag auf der 80. Jahrestagung der Dt. Ges. für
Inn. Med., Wiesbaden 1974
- 39 TAUCHERT, M., F. ANSCHÜTZ, D. BARCKOW, L. BETTE,
F. DIENSTL, H. FREDERKING, K.-L. FROER, H. H. HILGER,
J. JEHLE, F. KAINDL, P. KÜHN, D. LERCHE, P. SPILLER,
R. LODDENKEMPER, P. F. LOOGEN, G. OBERHÖFFER, G. RETTIG,
W. RUDOLPH:
Der Einfluß von Pentazocin auf Kreislauf und Atmung
Herz/Kreisl. 7/4 (1975) 178 - 186
- 40 VOGEL, W., H. BUCHARDI:
Der Einfluß verschiedener Analgetika (Pethidin, Penta-
zocin und Piritramid) auf Atmung und Kreislauf.
z. prakt. Anästh. 7 (1972) 69 - 75

- 41 WEIS, K. H.:
Kritische Bemerkungen über Film und Broschüre:
"Fortral-Kombinations-Anaesthesie" von Herrn
Dr. med. Seidat.
Anaesthesist 26 (1977) 549 - 550
- 42 WOLLMAN, H., T. C. SMITH:
The Therapeutic Gases in The Pharmacological Basis
of Therapeutics.
V Ed., 1975, Macmillan-New York, 881 - 899
- 43 WRBITZKY, R., K. SCHMIDT, W. VOGEL:
Zur Wirkung von Pentazocin (Analgeticum WIN 20 228)
auf die Atmung.
Anaesthesist 16 (1967) 174 - 177
- 44 YAMASHIRO, H.:
Effect of pentazocine on renal blood flow.
Br. J. Anaesth. 50 (1978) 133 - 136

L e b e n s l a u f

Name: Klaus Werner Heinrich Flad
Geburtstag: 16. Okt. 1944
Geburtsort: Ludwigsburg
Vater: Dr. Julius Flad, prakt. Arzt
Mutter: Luise Flad, geb. Schlaudraff
Verehelichung: Mai 1977

Schulbesuche: 1950 - 1954 Volksschule Ludwigsburg
1955 - 1964 Friedrich-Schiller-Gymnasium,
Ludwigsburg

Abitur: 3. März 1964

Universitätsbesuche:
SS 1964 - WS 1964/65 Studium der Naturwissenschaften
in Tübingen
SS 1965 - WS 1970/71 Medizinstudium in Erlangen und
Innsbruck

Medizin. Staatsexamen: 28. Juli 1971 in Erlangen

Medizinalassistentenzeit: In Garmisch-Partenkirchen
und Bad Mergentheim

Approbation als Arzt: 1. Juni 1973

Wehrdienst: September 1973 - November 1974

Assistentenzeit: Jan. 1975 - Dez. 1976 Innere Ab-
teilung der Unfallklinik Murnau.
Jan. 1977 - Sept. 1977 Anästhesie-
abteilung der Unfallklinik Murnau.
Seit 1. Okt. 1977 am Institut für
Anästhesiologie der Universität
München, Direktor Prof. Dr. K. Peter.

